

Über die Konfiguration aliphatischer Amine

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II der
Universität Zürich

von

KLAUS W. EHRHARDT

von Frankfurt/Main (Deutschland)

Begutachtet von Herrn
Prof. Dr. P. KARRER

ZÜRICH 1953

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG., Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über die Konfiguration aliphatischer Amine

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II der
Universität Zürich

von

KLAUS W. EHRHARDT

von Frankfurt/Main (Deutschland)

Begutachtet von Herrn
Prof. Dr. P. KARRER

ZÜRICH 1953

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG., Basel

Diese Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Professor Dr. P. KARRER
im Chemischen Institut der Universität Zürich aus-
geführt. Für die Überweisung der Arbeit und die
Unterstützung bei ihrer Durchführung bin ich Herrn
Professor Dr. Karrer zu besonderem Dank verpflichtet.



Meinen lieben Grosseltern

*Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. h. c. Ferdinand Blum
und seiner Frau Emma geb. Amann*

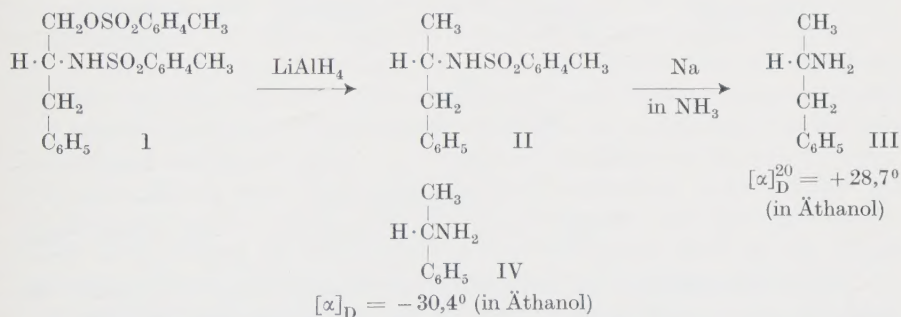
*in dankbarer Liebe und Verehrung gewidmet
zu ihrer diamantenen Hochzeit.*

Separatabdruck aus Helvetica chimica acta, Volumen XXXIV,
Fasciculus septimus, 1951.

Theoretischer Teil.

Über Konfigurationen einfach gebauter Amine ist noch wenig bekannt. Wir haben daher einige Versuche ausgeführt, welche solche optisch aktive Amine relativ leicht zugänglich machen und ihre Zuordnung zu den sterischen Reihen der α -Aminocarbonsäuren erlauben.

D-(+)-Phenylalanin wurde nach früher beschriebener Methode¹⁾ zu D-(+)-Phenylalaninol reduziert und mittels Toluolsulfonsäurechlorid in den N-[p-Toluolsulfonyl]-D-phenylalaninol-p-toluolsulfonsäureester (I) übergeführt. Durch Reduktion mittels LiAlH_4 konnte die Tosylestergruppe nach dem früher beschriebenen Verfahren²⁾ durch Wasserstoff ersetzt und N-Tosyl-D-phenyl- β -amino-propan (II) erhalten werden. Die Abspaltung des Tosylrestes in der Substanz II wurde mittels Natrium in flüssigem Ammoniak vorgenommen. So entstand das rechtsdrehende D-Phenyl- β -amino-propan (III). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28,7^\circ$ in Äthanol.



Das rechtsdrehende Phenyl- β -amino-propan (III) entspricht somit in seiner Konfiguration dem D-(+)-Phenylalanin, d. h. der Konfiguration der „unnatürlichen“ α -Aminocarbonsäuren³⁾. Zur selben Schlussfolgerung kam vor längerer Zeit auf einem indirekten Weg W. Leithe⁴⁾, indem er die Drehungsänderungen verglich, die verschiedene Einflüsse auf (+)-Phenyl- β -aminopropan und dessen Derivate einerseits und auf (–)-Phenyl- α -aminoäthan (IV) und dessen Derivate andererseits ausübten (die Konfiguration letzterer Verbindung war durch Abbau zu L-(+)-Alanin bewiesen worden)⁵⁾. Bei der Unsicherheit,

¹⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **31**, 1617 (1948).

²⁾ H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 1371 (1949).

³⁾ Über eine andere Schreibweise der Projektionsformel des Phenylalaninols siehe Fodor, Kiss & Sallay, *Soc.* **1951**, 1858.

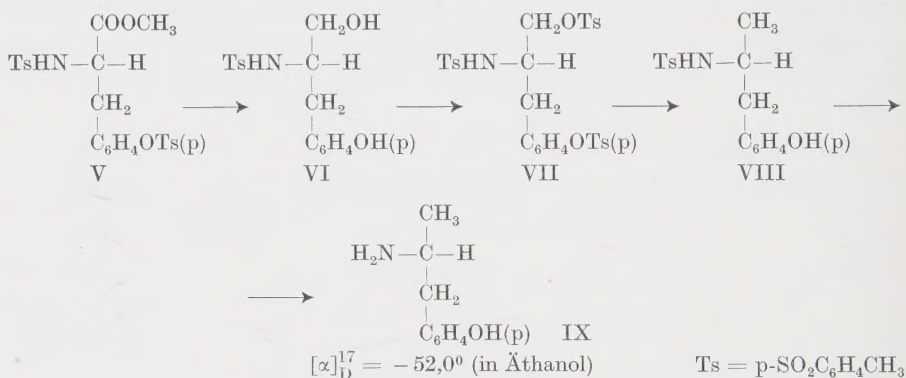
⁴⁾ W. Leithe, *B.* **65**, 660 (1932).

⁵⁾ W. Leithe, *B.* **64**, 2827 (1931).

die jeder indirekten Methode anhaftet, war die Bestätigung der Konfiguration des (+)-Phenyl- β -amino-propans als D-Konfiguration nicht überflüssig.

Aus D,L-Phenylalaninol¹⁾ wurde in derselben Weise das Racemat von III hergestellt.

Eine ähnliche Abwandlung wurde mit dem L-Tyrosinol²⁾ durchgeführt. Dessen Methylester wurde in N-[p-Toluolsulfonyl]-L-tyrosinmethylester-p-toluolsulfonsäureester (V) verwandelt, dieser mittels LiAlH_4 in Tetrahydrofuran zum N-[p-Toluolsulfonyl]-L-tyrosinol (VI) reduziert, dieses erneut tosyliert und der gebildete N-Tosyl-L-tyrosinolditosylester (VII) mit LiAlH_4 in das L-[p-Oxyphenyl]- β -[p-toluolsulfonyl-amino]-propan (VIII) übergeführt. Die Spaltung dieser Verbindung mit Natrium in flüssigem Ammoniak ergab linksdrehendes L-[p-Oxyphenyl]- β -amino-propan (IX), dem somit die gleiche Konfiguration wie dem L-Tyrosin zukommt.



L-(+)-Prolinol (L(+)-Oxymethylpyrrolidin), dargestellt durch Reduktion von L-Prolinester³⁾, gab bei der Tosylierung N-[p-Toluolsulfonyl]-L-prolinol-p-toluolsulfonsäureester (X). Die Reduktion dieser Verbindung mit LiAlH_4 führte zum N-[p-Toluolsulfonyl]-L-2-methylpyrrolidin XI, einer linksdrehenden Substanz. Dieselbe Verbindung entstand durch Tosylierung des L-2-Methylpyrrolidins, das wir durch Spaltung von DL-2-Methylpyrrolidin mit D-Weinsäure herstellten. 2-Methylpyrrolidin wurde durch Reduktion von 2-Methylpyrrolidon mit LiAlH_4 erhalten. (J. Tafel & A. Neugebauer gewannen die Verbindung durch Reduktion des 2-Methylpyrrolidons mit Natrium in Amylalkohol⁴⁾.)

Der Versuch zeigt, dass das linksdrehende 2-Methylpyrrolidin dieselbe Konfiguration besitzt wie L-(−)-Prolin.

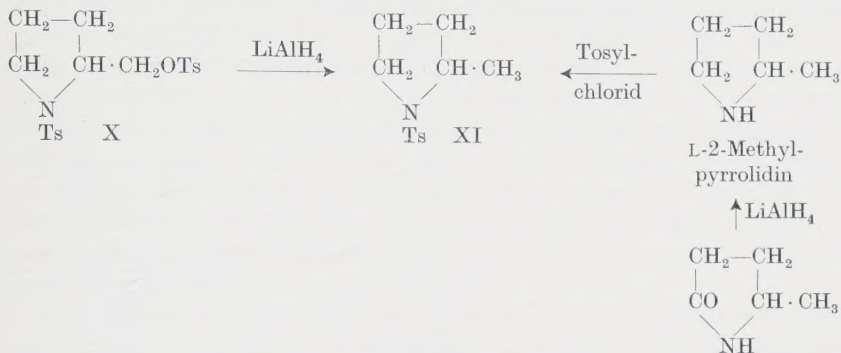
¹⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **31**, 1617 (1948).

²⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **32**, 1156 (1949).

³⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **31**, 1617, 2088 (1948).

⁴⁾ J. Tafel & A. Neugebauer, *B.* **22**, 1865 (1889).

In analoger Weise haben *P. Karrer & P. Dinkel*¹⁾ das L-(+)-Valin (XVI) in das L-(+)-2-(p-Toluolsulfonyl-amino)-3-methyl-butan übergeführt und diese Verbindung aus (+)-2-Amino-3-methyl-butan (XVIII), welches durch Spaltung des Racemates erhalten worden war, hergestellt. Damit ist für das rechtsdrehende 2-Amino-3-methyl-butan die L-Konfiguration bewiesen.



Auf einem anderen Weg gelang es *F. Barrow & G. W. Ferguson* das linksdrehende 2-Amino-3-methyl-butan (XV) aus L-(+)-Alanin herzustellen²⁾. L-Alaninester wurde mittels Methylmagnesiumjodid in das 2-Amino-3-methyl-butan-ol-(3) (XIV) überführt, die alkoholische Hydroxylgruppe mittels Chlorwasserstoff und Phosphorpentachlorid in Chloroform durch Chlor ersetzt und die so erhaltene Verbindung katalytisch reduziert zum (-)-2-Amino-3-methyl-butan, welches partiell racemisiert war. Drehung des Hydrochlorides von $-1,35^\circ$ bis $-2,65^\circ$. Da beide Amine, das aus L-(+)-Alanin und das aus L-(+)-Valin hergestellte, in entgegengesetzter Richtung drehen, ist damit auch die gleiche Konfiguration der beiden Aminosäuren bewiesen.

Ferner haben *P. Karrer & P. Dinkel*³⁾ auf die oben geschilderte Art den Beweis gleicher Konfiguration für das L-(-)-Leuzin und das L-(+)-2-Amino-4-methyl-pentan erbracht.

Da sowohl das rechts- wie das linksdrehende 2-Amino-3-methyl-butan durch die oben geschilderten Reaktionen mit der L-Reihe der natürlichen α -Aminocarbonsäuren verbunden ist, so ist ihre Zuordnung willkürlich. Man kann die rechtsdrehende Verbindung mit gleichem Recht dem L-(+)-Valin wie dem D-(-)-Alanin zuordnen.

H. Reihlen, L. Knöpfle & W. Sapper haben folgendes Einordnungsprinzip aufgestellt⁴⁾: Enthält das betreffende Amin keine Carboxylgruppe, so behandeln sie alle Substituenten, die in Nachbarestellung zur Aminogruppe ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Halogen-

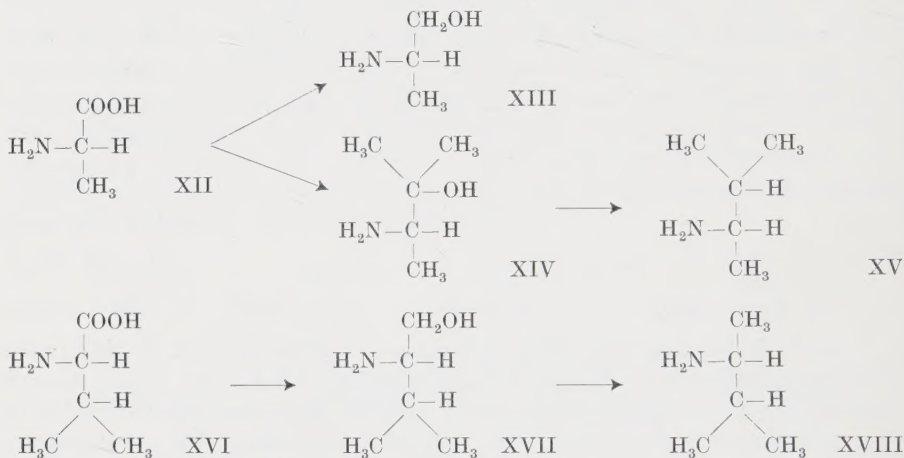
¹⁾ *P. Karrer & P. Dinkel*, *Helv.* **36**, 122 (1953).

²⁾ *F. Barrow & G. W. Ferguson*, *Soc.* **1935**, 410.

³⁾ *P. Karrer & P. Dinkel*, *Helv.* **36**, 122 (1953).

⁴⁾ *H. Reihlen, L. Knöpfle & W. Sapper*, *A.* **534**, 247 (1938).

atom enthalten, unabhängig von der Zahl ihrer Kohlenstoffatome, wie funktionelle Derivate der Carboxylgruppe; trägt jedoch das asymmetrische Kohlenstoffatom zwei nicht substituierte Kohlenwasserstoffreste, so schlagen sie vor, in diesem Fall die Verbindung so einzuordnen, wie wenn der kleinere, bei gleicher Zahl von Kohlenstoffatomen der verzweigtere oder zyklische Kohlenwasserstoffrest an die Stelle der Carboxylgruppe getreten wäre.



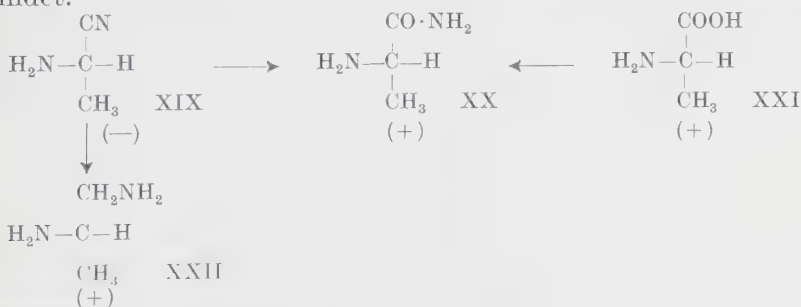
Diese Auffassung führt jedoch zu Widersprüchen, wenn eine Änderung im Kohlenstoffskelett vorgenommen wird. Es ist bei der Umwandlung von L-(+)-Alanin in (-)-2-Amino-3-methyl-butan nach *Barrow & Ferguson* (siehe oben) der grössere Kohlenwasserstoffrest – die Isopropylgruppe – an die Stelle der Carboxylgruppe getreten; nach der vorerwähnten Regel von *Reihlen, Knöpfle & Sapper* müsste man die Substanz XV als D-Form bezeichnen, während der L-Verbindung, wie es durch die Untersuchungen von *P. Karrer & P. Dinkel* erwiesen ist, die Formel XVIII zukommt. Nach derselben Regel aber müsste dem Alkohol XIV (Heteroatom am Substituenten in Nachbarstellung zur Aminogruppe) L-Konfiguration zukommen. Nachdem der Alkohol XIV von *Barrow & Ferguson* (siehe oben) in das Amin XV übergeführt wurde, ist es unlogisch, den beiden Verbindungen verschiedene Konfigurationen zuzuschreiben. Es erscheint somit unzweckmässig, eine Einordnung unabhängig von der Zahl der Kohlenstoffatome zu treffen. Man kann nur dann eine sichere Zuordnung treffen, wenn keine Verlängerung der Kette am Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe vorgenommen wird. Der Alkohol XIV kann sowohl als Derivat des L-(+)-Alanins wie des D-(-)-2-Amino-3-methyl-butans (XV) aufgefasst werden. Es ist jedoch besser, diesem Alkohol D-Konfiguration zuzuschreiben und eine Änderung der Bezeichnungsweise der Konfiguration bei Übergang von XII nach XIV durchzuführen, da hier das Kohlenstoff-

skelett am C-Atom der Carboxylgruppe verändert wird. Dann kommt den beiden Alkoholen XIII und XVII, welche sich von den beiden L- α -Aminocarbonsäuren XII und XVI unter Erhaltung ihres Kohlenstoffskelettes ableiten lassen, L-Konfiguration, dem Alkohol XIV, bei dessen Herstellung aus L-Alanin (XII) das Kohlenstoffskelett an dem C-Atom der Carboxylgruppe verändert wurde, D-Konfiguration zu.

W. Leithe¹⁾ sicherte den konfigurativen Zusammenhang zwischen L-(+)-Alanin (XII) und D-(-)-1-Amino-1-phenyl-äthan (IV). Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Überführungen beschriftet er den umgekehrten Weg, indem er das Amin oxydativ in eine Aminosäure überführte. Um den Benzolring des Phenäthylamins gegen Oxydation labiler zu machen, führte er in diesen, nachdem die Aminogruppe durch Benzoylieren geschützt war, ein phenolisches Hydroxyl ein und oxydierte diese Verbindung zum L-(+)-Benzoyl-alanin $[\alpha]_D^{20} = +31,1^\circ$, dessen Konfiguration er durch Vergleich mit dem aus L-(-)-Alanin hergestellten Benzoylderivat sicherstellte.

Verschiedene früher unternommene Versuche, um optisch aktive Aminosäuren in Amine zu überführen²⁾³⁾, können nicht als gesichert angesehen werden, da bei der angewendeten Reduktion der Aminosäureester nach *Bourcault-Blanc* mit Natrium und Alkohol praktisch vollkommene Racemisierung eintrat. So erhielten *P. A. Levene & S. Mardashew*³⁾ aus Nor-Leucin ein 2-Amino-hexan, das selbst keine messbare Drehung mehr zeigte, und geben für das Benzoylderivat eine spezifische Drehung von $+0,8^\circ$ an, wobei nach unveröffentlichten Arbeiten von *Levene* die Benzoylderivate stets in der gleichen Richtung wie die Amine drehen sollen.

P. A. Levene und Mitarbeiter⁴⁾ vergleichen die Molekulardrehung in homologen Reihen von Aminen, Alkoholen, Halogenderivaten und Carbonsäuren. Jedoch handelt es sich hierbei um Verbindungen, bei denen sich die Aminogruppe nicht am asymmetrischen Kohlenstoffatom befindet.



¹⁾ W. Leithe, B. **65**, 660 (1932).

²⁾ F. Barrow & G. W. Ferguson, Soc. **1935**, 410.

³⁾ P. A. Levene & S. Mardashew, J. biol. Chem. **117**, 707 (1937).

⁴⁾ P. A. Levene & R. E. Marker, J. biol. Chem. **95**, 153 (1932); **115**, 267 (1936); P. A. Levene & M. Kuna, J. biol. Chem. **140**, 259 (1941).

Den konfigurativen Zusammenhang zwischen α -Aminocarbonsäuren und 1,2-Diaminen legten *H. Reihlen, E. Weinbrenner & G. v. Hessling* fest¹⁾. Alaninnitril wurde als Bitartrat in seine Antipoden gespalten. Das (–)-Alaninnitril (XIX) liess sich leicht zum (+)-Alaninamid (XX) verseifen. Bei energischerer Verseifung wurde das DL-Alanin (Racemat von XXI) erhalten. Hingegen konnte aus L-(+)-Alaninester mit trockenem Ammoniak das L-(+)-Alaninamin (XX) erhalten werden. Andererseits reduzierten sie das L-(–)-Alaninnitril zum L-(+)-1,2-Diamino-propan (XII). Desgleichen wurde auch aus (+)-Aminophenyllessigsäurenitril das (–)-1-Phenyl-1,2-diamino-äthan hergestellt. Für die Einordnung der beiden letzten Verbindungen war keine klare Entscheidung möglich.

Experimenteller Teil.

N-[p-Toluolsulfonyl]-DL-phenylalaninol-p-toluolsulfonsäureester. 1,5 g DL-Phenylalaninol²⁾ wurden in 15 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit einer kalten Lösung von 3 g Tosylchlorid in 8 cm³ trockenem Pyridin portionsweise versetzt und eine Std. bei 0° stehengelassen. Dann hat man die Reaktionsmischung vier Std. bei Zimmertemperatur gehalten, nochmals auf 0° gekühlt und weitere 3 g Tosylchlorid in 8 cm³ Pyridin zugegeben. Man liess eine Std. bei 0° und 22 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nun wurde Eis zugegeben, ausgeäthert, die Ätherlösung mit 0,5-n. HCl und mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess nach Verdampfung des Lösungsmittels eine amorphe, bräunliche Masse, welche in Benzol mit Tierkohle behandelt wurde. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von Petroläther wurden farblose Nadeln erhalten. Bei 102° bildeten sich kleine Tröpfchen, bei 104° schmolz die Substanz, und bei 106° war die Schmelze restlos klar. Diese Eigenschaft zeigte die Substanz auch nach nochmaligem Umkristallisieren. Ausbeute 2,7 g (59,3% d. Th.).

Zur Analyse wurde der N-Tosyl-DL-phenylalaninol-tosylester bei 0,02 mm und 80° über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₃ H ₂₅ O ₅ NS ₂	Ber. C 60,08	H 5,52	N 3,05%
(459,4)	Gef. „ 60,30	„ 5,34	„ 3,09%

Reduktion des N-Tosyl-DL-phenylalaninol-tosylesters. 3,5 g N-Tosyl-DL-phenylalaninol-tosylester wurden in 25 cm³ Benzol gelöst. Die Lösung wurde zu einer Mischung von 1 g LiAlH₄ in 90 cm³ abs. Äther zutropft und die Reaktionsmischung 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Sie blieb über Nacht unter Ausschluss von Feuchtigkeit stehen, dann wurde feuchter Äther, hierauf Wasser zugegeben, die Ätherschicht dekantiert, der Niederschlag in 10proz. Salzsäure gelöst, die Lösung zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liess sich aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser kristallisieren. Smp. 55–57°. Die Substanz veränderte bei weiterer Kristallisation aus Methanol-Wasser ihren Schmelzpunkt nicht. Sie bildet weisse Nadeln, die in Methanol, Äthanol, Benzol, Essigester und Äther leicht, in Petroläther schwer und in Wasser fast unlöslich sind. Nach der Analyse liegt das β -[p-Toluolsulfonylamino]-DL-phenyl-propan vor. Zur Analyse wurde sie über P₂O₅ 48 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 1,432 g (65,0% d. Th.).

C ₁₆ H ₁₉ O ₂ NS	Ber. C 66,41	H 6,62	N 4,84	S 11,06%
(289,16)	Gef. „ 67,17	„ 6,75	„ 4,52	„ 10,99%

¹⁾ *H. Reihlen, E. Weinbrenner & G. v. Hessling, A. 494, 143 (1932).*

²⁾ Der Schmelzpunkt dieser Verbindung, der früher (*Helv. 31, 1623 (1948)*) zu 67–68° angegeben wurde, liegt bei 71,5–73°.

N-[p-Toluolsulfonyl]-D-phenylalaninol-p-toluolsulfonsäureester. 3,35 g D-Phenylalaninol (Smp. 91,5°) wurden in ca. 30 cm³ trockenem Pyridin gelöst, mit einer kalten Lösung von 11,0 g Tosylchlorid bei 0° unter Umschütteln langsam versetzt und 1 Std. bei 0° und 88 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Pyridin wurde bei 11 mm und einer Badtemperatur von 30° möglichst weit abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser behandelt, mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit 0,5-n. HCl extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein bräunliches, zähes Öl, welches man in Benzol mit Tierkohle kochte, worauf es nach Versetzen mit Petroläther beim Erkalten kristallisierte. Nach dreimaliger Kristallisation bildete der N-Tosyl-D-phenylalaninol-tosylester farblose Kristalle. Smp. 98–98,5°, Ausbeute 5,95 g (59,4% d. Th.). Zur Analyse wurde er bei 0,02 mm und 60° über P₂O₅ 2 Std. getrocknet.

C ₂₃ H ₂₅ O ₅ NS ₂	Ber. C 60,08	H 5,52	N 3,05	S 13,92%
(459,4)	Gef. „ 60,23	„ 5,24	„ 3,10	„ 14,35%

Spez. Drehung in Alkohol im 20-cm-Rohr:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+1,67 \cdot 20,14}{2 \cdot 0,422 \cdot 0,79} = +50,5^\circ.$$

Reduktion des N-Tosyl-D-phenylalaninol-tosylesters. 5,95 g der vorgenannten Verbindung wurden in 50 cm³ trockenem Tetrahydro-furan gelöst, zu einer Mischung von 1,5 g LiAlH₄ und 60 cm³ Tetrahydro-furan getropft und mit ca. 50 cm³ Tetrahydro-furan nachgespült. Die Mischung wurde 23 Std. unter Rückfluss gekocht, das Tetrahydro-furan zum grössten Teil abdestilliert, das überschüssige LiAlH₄ mit Essigester zersetzt, der anorganische Niederschlag in ca. 15-proz. HCl aufgelöst und die wässrige Lösung mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein gelbliches Öl, welches leicht löslich war in: Methylalkohol, Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform und Tetra-chlorkohlenstoff; schwer löslich in Petroläther und Wasser. Da das Produkt auch nach Chromatographierung nicht kristallisiert erhalten werden konnte, wurde es im Vakuum über P₂O₅ getrocknet, um in diesem Zustand weiterverarbeitet zu werden. In ihm liegt das N-Tosyl-D-phenyl-β-amino-propan vor. Ausbeute 1,75 g (46,6% d. Th.).

D-Phenyl-β-amino-propan¹⁾. 1,75 g N-Tosyl-D-phenyl-β-amino-propan wurden im 3-Halskolben mit 150 cm³ flüssigen Ammoniaks überschichtet, wobei Lösung eintrat, und unter Rühren in kleinen Stücken 1,4 g Natrium zugegeben. Unter Kühlung mit Alkohol und fester Kohlensäure wurde 5 Std. gerührt, dann 3,5 g NH₄Cl (berechnete Menge 3,25 g) zugegeben, das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tag war das Ammoniak verdunstet. Man gab Wasser hinzu, machte mit Salzsäure kongosauer und zog zur Entfernung des Thio-kresols und des noch unumgesetzten Ausgangsmaterials mit Äther aus. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum auf 20 cm³ konzentriert, mit wasserfreier Soda zu einem Brei angerieben und mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge hat man vereinigt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Druck 11 mm. Vorlauf bis 80°, Hauptfraktion (D-Phenyl-β-amino-propan) 80–90°. Ausbeute 0,2 g. Wie die Analyse zeigt, war die Verbindung nicht rein, sie enthält wahrscheinlich Feuchtigkeit.

C₉H₁₃N (135,1) Ber. C 79,94 H 9,69% Gef. C 76,91 H 9,34%
Spez. Drehung 0,0955 g in 8 cm³ Alkohol im 10-cm-Rohr.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,34 \cdot 6,396}{0,0955 \cdot 0,787} = +28,7^\circ.$$

Das Pikrat wurde aus Benzol gewonnen. Nach Umkristallisieren aus Alkohol, Petrol-äther lag sein Smp. bei 140,5°. Das Pikrat kristallisiert aus Alkohol, Petroläther in schönen, dicken Nadeln.

C ₁₅ H ₁₃ O ₇ N ₄	Ber. C 49,43	H 4,42	N 15,39%
(364,1)	Gef. „ 49,42	„ 4,23	„ 15,67%

¹⁾ Vgl. hierzu: L. W. Jones & E. S. Wallis, Am. Soc. **48**, 169 (1926); Everett S. Wallis & C. S. Nagel, Am. Soc. **53**, 2787 (1931); W. Leithe, B. **65**, 660 (1932); Temmler Werke, Franz. Pat. 844231, Engl. Pat. 508757, C. 1939 II. 3149.

Das Pikrat des Vorlaufes schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol/Petroläther bei 141—141,5°, der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat der Hauptfraktion lag bei 140°.

N-[p-Toluolsulfonyl]-L-tyrosinmethylester-p-toluolsulfonsäureester. 10 g L-Tyrosinmethylester — dargestellt durch Veresterung von Tyrosin in Methylalkohol, wobei man das Esterhydrochlorid mit Kaliumcarbonat zerlegte — wurden bei Zimmertemperatur im Vakuum 8 Std. über P_2O_5 getrocknet und in 40 cm³ trockenem Pyridin gelöst. Zu dieser auf 0° gekühlten Lösung wurden unter Ausschluss von Feuchtigkeit unter Umschütteln 26,7 g Tosylchlorid (2·1,3 Mol.), gelöst in 60 cm³ Pyridin, aus einem Tropftrichter langsam zugegeben. Man liess eine Std. bei 0° und dann 60 Std. bei Zimmertemperatur stehen, entfernte den grössten Teil des Pyridins im Vakuum und zersetzte nach Abkühlung auf 0° mit Eis und Wasser. Das Reaktionsprodukt wurde in Chloroform, in welchem es sehr gut löslich war, aufgenommen, die Lösung mit 0,5-n. HCl, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man erhielt 27 g einer festen, bräunlichen Verbindung, die man aus Benzol umkristallisierte. Nach weiteren 2 Kristallisationen aus Benzol lag der Smp. bei 139°. Die Verbindung wurde über P_2O_5 8 Std. bei 0,02 mm Hg getrocknet. Aus ihrer Analyse geht hervor, dass es sich um den N-Tosyl-L-tyrosin-methylester-p-tosylester handelt. Ausbeute 26 g (92,5% d. Th.).

$C_{24}H_{25}O_7NS_2$	Ber. C 57,21	H 5,04	S 12,70%
(503,4)	Gef. „ 57,54	„ 4,95	„ 12,85%

N-[p-Toluolsulfonyl]-L-tyrosinol. 16,9 g N-Tosyl-L-tyrosin-methylester-tosylester wurden in 100 cm³ abs. Tetrahydro-furan gelöst, zu einer Mischung von 4 g $LiAlH_4$ und 90 cm³ Tetrahydro-furan zugegeben, das Reaktionsgemisch 24 Std. unter Rückfluss gekocht, der grösste Teil des Tetrahydro-furans abdestilliert, das überschüssige $LiAlH_4$ mit Essigester zersetzt, der Hydroxydniederschlag mit 10-proz. Salzsäure in Lösung gebracht und die wässrige Schicht mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterauszüge hat man vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert und lieferte so N-[p-Toluolsulfonyl]-L-tyrosinol mit dem Smp. 178—179°. Ausbeute 81,5% d. Th. Zur Analyse wurde eine Std. im Hochvakuum bei 80° über P_2O_5 getrocknet.

$C_{16}H_{19}O_4NS$	Ber. C 59,80	H 5,96	N 4,36	S 9,96%
(321,1)	Gef. „ 59,95	„ 6,12	„ 4,34	„ 10,08%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1,03 \cdot 15,95}{2 \cdot 0,217 \cdot 0,787} = -48,2^{\circ} \text{ (in Alkohol)}$$

Tosylierung des N-Tosyl-L-tyrosinols. 6,15 g N-Tosyl-L-tyrosinol wurden in 30 cm³ trockenem Pyridin gelöst und bei 0° mit einer kalten Lösung von 10,5 g Tosylchlorid (entspricht zweimal 1,3 Mol.) in 25 cm³ Pyridin portionenweise unter Umschütteln versetzt. Das Reaktionsgemisch hat man eine Std. bei 0° und 89 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, das Pyridin im Vakuum bei einer Badtemperatur von 25—28° abdestilliert, die letzten Reste bei 0,1 mm Druck entfernt, den Rückstand mit Eis zersetzt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit 0,5-n. HCl extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol lag der Smp. des N-Tosyl-L-tyrosinol-ditosylesters bei 147—148,5°. Ausbeute 71% d. Th. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum 3 Std. bei 60° über P_2O_5 getrocknet.

$C_{30}H_{31}O_8NS_3$	Ber. C 57,21	H 4,96	S 15,29%
(629,24)	Gef. „ 56,89	„ 5,23	„ 15,51%

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{-0,85 \cdot 18,25}{2 \cdot 0,257 \cdot 0,90} = -33,6^{\circ} \text{ (in Essigester)}$$

Wir haben ausserdem bei der Tosylierung des N-Tosyl-L-tyrosinols eine Substanz erhalten, die in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln wie Äther, Petroläther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff und Essigester praktisch unlöslich war, sich aber in heissem Methanol sowie Äthanol löste, aus welchen sie sich umkristallisieren liess. Smp. nach vorgängigem Sintern bei 164°. Zur Analyse wurde die

Substanz 3 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Nach der Analyse liegt ein N-Tosyl-L-tyrosinol-mono-tosylester vor.

$C_{23}H_{25}O_6NS_2$ (475,3) Ber. C 58,08 H 5,30% Gef. C 57,70 H 5,10%

L-p-Oxyphenyl- β -[p-toluolsulfonyl-amino]-propan. 3,35 g des Tritosyl-derivates des L-Tyrosins wurden in 30 cm³ trockenem Tetrahydro-furan gelöst und zu einer Mischung von 1,0 g $LiAlH_4$ und 25 cm³ Tetrahydro-furan zutropft. Das Reaktionsgemisch haben wir 20 Std. unter Rückfluss gekocht, das überschüssige $LiAlH_4$ mit Essigester zersetzt und den Hydroxydniederschlag mit 10-proz. HCl in Lösung gebracht. Die wässrige Lösung wurde mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein etwas gelblicher Sirup erhalten wurde, der beim Anreiben mit Äther/Petroläther kristallisierte. Die Substanz kann, wenn auch weniger leicht, aus Alkohol/Wasser oder Methanol/Wasser umkristallisiert werden. Nach 3 Kristallisationen schmolz das L-p-Oxyphenyl- β -[p-toluolsulfonyl-amino]-propan bei 119—120°. Die Substanz ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester, Äther, Aceton, schwer löslich in Benzol und Petroläther, fast unlöslich in Wasser. Zur Analyse wurde sie 4 Std. bei 80° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 1,25 g (77% d. Th.).

$C_{16}H_{19}O_3NS$ Ber. C 62,93 H 6,27 S 10,48%
(305,1) Gef. „ 63,20 „ 6,61 „ 11,00%

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,99 \cdot 16,20}{2 \cdot 0,47 \cdot 0,787} = -21,65^\circ.$$

L-p-Oxyphenyl- β -amino-propan. 2,93 g L-p-Oxyphenyl- β -[p-toluolsulfonyl-amino]-propan wurden im 200-cm³-Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührwerk und einem Calciumoxydrohr versehen war und in einem Kältebad aus Alkohol und fester Kohlensäure stand, mit 150 cm³ trockenem, flüssigem Ammoniak übergossen. Nun wurde die Suspension heftig gerührt und 2,2 g Natrium in kleinen Stücken langsam zugegeben. 5 Std. gerührt, 6 g NH_4Cl (kleiner Überschuss) eingetragen und, nachdem die tiefblaue Lösung farblos geworden war, der Rührer abgestellt und das Kältebad entfernt. Am nächsten Tag war das Ammoniak verdunstet. Es wurde Wasser zugegeben, die Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert und die wässrige Lösung im Vakuum stark eingeeengt. Nun hat man sie mit wasserfreiem K_2CO_3 zu einem dicken Brei angerührt und mehrmals mit Chloroform extrahiert, die Extrakte vereinigt, getrocknet und eingedampft. Bei Zugabe von Benzol kristallisierte das Öl. Die Substanz wurde aus Benzol umkristallisiert; sie kristallisiert auch aus Alkohol. Ausbeute 0,49 g (33,8% d. Th.); Smp. 110,5—111,5°. Zur Bestimmung der Drehung wurde unter 12 mm bei 70° 4 Std. über P_2O_5 getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{-0,52 \cdot 7,90}{1 \cdot 0,1 \cdot 0,79} = -52,0^\circ \text{ (Lösungsmittel Äthanol).}$$

$C_9H_{13}ON$ Ber. C 71,51 H 8,62 N 9,27%
(151,1) Gef. „ 71,38 „ 8,44 „ 9,33%

N-[p-Toluolsulfonyl]-L-prolinol-p-toluolsulfonsäureester. 1,439 g L-Prolinol¹⁾ wurden in Pyridin gelöst, bei 0° mit einer kalten Lösung von 7,5 g Tosylchlorid in Pyridin versetzt, die Mischung 1 Std. bei 0° und 46 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen und das Pyridin im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30° weitmöglichst entfernt. Nun gab man kaltes Wasser hinzu und extrahierte dreimal mit Chloroform. Die Extrakte wurden vereinigt, mit 0,5-n. HCl und dann mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im partiellen Vakuum eingedampft. Beim Stehen über Nacht kristallisierte die Substanz. Aus Alkohol kristallisiert sie in Nadeln, welche in Büscheln angeordnet sind, oder in dicken Stäbchen. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Smp. nach Sintern bei 95—97° konstant bei 104—105°. Ausbeute 3,35 g (57,5% d. Th.).

$C_{19}H_{23}O_5NS_2$ (409,5) Ber. C 55,75 H 5,66% Gef. C 55,93 H 5,77%

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{-1,37 \cdot 14,774}{1 \cdot 0,105 \cdot 1,487} = -129,5^\circ.$$

¹⁾ Helv. 31, 1617, 2088 (1948).

N-[p-Toluolsulfonyl]-L-2-methyl-pyrrolidin. 1,65 g N-Tosyl-L-prolinol-tosylester wurden in 50 cm³ abs. Tetrahydro-furan mit 0,7 g LiAlH₄ 3 Std. unter Rückfluss gekocht, das überschüssige LiAlH₄ mit Essigester zersetzt und der Hydroxydniederschlag mit halbkonzentrierter Salzsäure in Lösung gebracht. Die wässrige Lösung hat man mit Essigester extrahiert, den Essigester-Auszug über Nacht über Na₂SO₄ getrocknet und bei ca. 60 mm zur Trockene eingedampft. Zur Entfernung noch vorhandener Salzsäure wurde das Öl über Nacht im Exsikkator über KOH belassen. Nach dem Behandeln der Verbindung mit Tierkohle in Alkohol wurde die Lösung im Vakuum fast zur Trockene eingedampft und mit Petroläther versetzt, worauf die Substanz beim Anreiben kristallisierte. Zur Analyse wurde sie 12 Std. bei Zimmertemperatur über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet. Smp. 68—69°. Ausbeute 0,25 g (26% d. Th.).

C₁₂H₁₇O₂NS Ber. C 60,25 H 7,16 N 5,86 S 13,41%
(239,32) Gef. „ 59,84 „ 7,52 „ 5,70 „ 13,14%

$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0,55 \cdot 7,90}{1 \cdot 0,09 \cdot 0,79} = -61,1^{\circ}$ (Lösungsmittel Äthanol)

Synthese des 2-Methyl-pyrrolidins. Zu einer Mischung von 16 g LiAlH₄ und 210 cm³ Äther wurde eine Lösung von 33,0 g 2-Methyl-pyrrolidon-(5)¹⁾ in 200 cm³ Äther zugetropft, wobei man den Kolben kühlte, da die Reaktion sehr heftig war. Nach 15 Min. war unter heftigem Turbinieren alles zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 1/2 Std. unter Turbinieren unter Rückfluss gekocht, der Kolben mit Eis gekühlt, unter heftigem Turbinieren vorsichtig 35 cm³ Wasser zugetropft und das Turbinieren so lange fortgesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr erkennbar war (ca. 30 Min.). Hierauf hat man zur Bindung des überschüssigen Wassers 10 g wasserfreies Na₂SO₄ zugegeben, den Niederschlag mittels Hyflo-Supercel abfiltriert und auf der Nutsche mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Nacht über Natriumsulfat getrocknet und über einer 20 cm langen Widmer-Kolonne bei einer Badtemperatur von 40° eingedampft. Als nichts mehr übergang, steigerte man die Badtemperatur für 10 Min. auf 100°. Nun wurde die Widmer-Kolonne entfernt, durch einen kurzen Destillieraufsatz ersetzt und der Kolben in ein Ölbad gebracht.

Badtemperatur	Kp. _{730 mm}	Ausbeute
130°	86—93°	6,5 g
160°	93—96°	12,8 g

Die Hauptfraktion (Kp. 93—96°) wurde mit der für das saure Salz berechneten Menge Weinsäure (22,6 g) in 400 cm³ heissem abs. Alkohol gelöst und mit Kristallen, die aus abs. Alkohol Äther durch Anreiben erhalten worden waren, angeimpft. Die Abkühlung der Lösung erfolgte möglichst langsam. Am nächsten Tag wurden die ausgeschiedenen Kristalle auf einer Nutsche gesammelt und 1 1/2 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet. Smp. 117—119°. $[\alpha]_D^{21} = +12,75^{\circ}$.

Nach viermaligem Umkristallisieren in der gleichen Art sowie Trocknen unter den gleichen Bedingungen war die optische Drehung $[\alpha]_D^{21} = +17,0^{\circ}$ konstant geworden. Smp. 127° (sintert bei 124°). Ausbeute 11,6 g (65,5% d. Th.) D-weinsaures L-2-Methyl-pyrrolidin.

C₉H₁₇O₆N (235,23) Ber. C 46,0 H 7,24% Gef. C 46,05 H 7,18%

L-2-Methyl-pyrrolidin. 10,70 g des weinsauren Salzes ($[\alpha]_D^{21} = +17,0^{\circ}$) wurden in 15 cm³ Wasser gelöst, bei 0° mit wasserfreier Soda zu einem Brei gerührt und 5mal mit je 150 cm³ Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, getrocknet und über eine 20 cm lange Widmer-Kolonne eingedampft (Dauer 6 Std., Bad 45°). Nach beendeter Destillation wurde das Wasserbad 10 Min. zum Sieden erhitzt, die Kolonne

¹⁾ J. Tafel, B. 22, 1860 (1889).

durch einen kurzen Destillieraufsatz ersetzt und das Amin destilliert. Vorlauf $Kp_{728\text{ mm}}$ 40—93°, Hauptfraktion $Kp_{728\text{ mm}}$ 94°. Ausbeute 1,5 g (38,8% d. Th.).

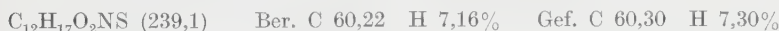
$$[\alpha]_D^{22} = \frac{-0,30 \cdot 9,86}{1 \cdot 0,250 \cdot 0,988} = -11,97^\circ \text{ (Lösungsmittel Wasser).}$$

Pikrat des L-2-Methylpyrrolidins. Dieses wurde durch Vereinigung einer Lösung von Pikrinsäure in Benzol mit einer benzolischen Lösung desamins erhalten und aus einer Mischung von Alkohol, Benzol und Petroläther umkristallisiert; es wurde 3 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Smp. nach Sintern bei 73°. Das Präparat enthielt noch Kristall-Lösungsmittel, das erst beim Trocknen im Hochvakuum bei 85° entwich.



L-N-Tosyl-2-methyl-pyrrolidin. 0,5 g L-2-Methyl-pyrrolidin wurden in 3 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei 0° portionsweise mit einer Lösung von 1,46 g Tosylchlorid (zweimal destilliert) in 7 cm³ abs. Pyridin unter Kühlung versetzt. Das Reaktionsgemisch hat man eine Std. bei 0° und 70 Std. bei Zimmertemperatur belassen, das Pyridin im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30°, gegen Ende 40°, entfernt, Wasser zugegeben und die Emulsion mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit 0,3-n. HCl (20 cm³) extrahiert, neutral gewaschen und bis auf 5 cm³ eingedampft. Die Lösung brachte man über Nacht in den Kühlraum. Die abfiltrierten Kristalle waren optisch inaktiv, schmolzen bei ca. 98° und wurden nicht weiter untersucht. Die Mutterlauge haben wir zur Entfärbung mit Tierkohle behandelt, im Vakuum zur Trockene eingedampft, den Rückstand in wenig abs. Benzol aufgenommen und mit Petroläther versetzt. Die so gewonnenen Kristalle von L-N-Tosyl-2-methyl-pyrrolidin wurden 20 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Smp. 70°. Misch-Smp. mit der aus L-Prolin gewonnenen Substanz 68—69°.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,80 \cdot 7,901}{1 \cdot 0,123 \cdot 0,79} = -65,0^\circ \text{ (Lösungsmittel Äthanol)}$$



Zusammenfassung.

Folgende Amine besitzen die gleiche Konfiguration wie die natürlichen L- α -Aminocarbonsäuren:

- (+)-1-Phenyl-1-amino-äthan,
- (-)-1-Phenyl-2-amino-propan,
- (-)-1-(p-Oxyphenyl)-2-amino-propan,
- (-)-2-Methyl-pyrrolidin,
- (+)-2-Amino-3-methyl-butan,
- (+)-2-Amino-4-methyl-pentan.

Von den hier untersuchten Aminen ist — mit Ausnahme des (+)-2-Amino-4-methyl-pentans — die Drehungsrichtung die gleiche wie die der α -Aminocarbonsäuren, aus denen sie sich unter Erhaltung des Kohlenstoffskelettes ableiten lassen.

D-(+)-Phenylalaninol und DL-Phenylalaninol wurden in die beiden N-[p-Toluolsulfonyl]-phenylalaninol-p-toluolsulfonsäureester (I) übergeführt, diese durch $LiAlH_4$ zu den N-Tosylphenyl- β -amino-propanen (II) reduziert und hernach durch Einwirkung von Natrium und flüssigem Ammoniak zu den Phenyl- β -amino-propanen (III) aufgespalten. Das rechtsdrehende Phenyl- β -amino-propan (III) entspricht in seiner Konfiguration dem D-(+)-Phenylalanin.

Eine ähnliche Umwandlung führte von L-Tyrosinol über die Tosylderivate V, VI, VII und VIII zum L-[p-Oxyphenyl]- β -amino-propan IX.

L(+)-Prolinol ergab bei der Tosylierung N-[p-Toluolsulfonyl]-L-prolinol-p-toluolsulfonsäureester (X), der durch Reduktion mit LiAlH_4 in N-[p-Toluolsulfonyl]-L-2-methyl-pyrrolidin (XI) verwandelt wurde. Dieselbe Verbindung entstand aus dem linksdrehenden L-2-Methyl-pyrrolidin durch Tosylierung, so dass letzterem dieselbe Konfiguration wie dem L(—)-Prolin zukommt.

Curriculum Vitae.

Ich, *Klaus Werner Ehrhardt*, wurde am 27. August 1920 zu Frankfurt/Main geboren. Dortselbst besuchte ich die Vorschule und das Lessing-Gymnasium, dessen Maturität ich im Herbst 1938 erhielt. Im Wintersemester 1938/39 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Freiburg i. Br. und studierte anschliessend mit durch den Krieg bedingten häufigen Unterbrechungen an den Universitäten München, Marburg und Frankfurt. Im Sommersemester 1947 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich. Die vorgelegte Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Karrer; ich begann sie im Sommersemester 1949 und beendete sie im September 1951.

